

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

N°

THÈSE

220

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention Médecine)

PAR

70

RAJZMAN Berek

Né le 28 Mai 1909, à Kielce (Pologne)

**La valeur clinique
de la réaction de Vernes
à l'acétate de cuivre concentré**

Président de Thèse : M. BAUDOIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1936

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention Médecine)

PAR

RAJZMAN Berek

Né le 28 Mai 1909, à Kielce (Pologne)

La valeur clinique de la réaction de Vernes à l'acétate de cuivre concentré

Président de Thèse : M. BAUDOIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

20, Boulevard Saint-Michel, 59

1936

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LÉMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT.
Clinique propédeutique	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	ERNE.
	MOCQUOT.

ERRATA

Page 18, dernière ligne annulée.

Page 33, lire après l'observation n° 3.

Observation 4. — *Cas*; 58 ans, entré le 9-12-35 pour ascite, avec gros troubles de l'état général. Vomissements. Cette ascite est rattachée à un squirrhe atrophique du sein. Le liquide d'ascite montre une formule à prédominance de mononuclaire avec quelques globules rouges. La cachexie s'accroît et la malade meurt, 25-12-35. (I.P. 23-12-35 ∞ .)

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri).Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.) ..Pathologie médicale.
 BOULINPathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ...Pathologie médicale.
 DOGNONPhysique.
 FEYUrologie.
 GALLIARDParasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYETPhysiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAUPathologie médicale.
 HALPHENOto-rhino-laryngologie.
 HAZARDPharmacologie.
 HUGUENINAnatomie pathologique
 JOANNONHygiène.
 LABBE (Henri) ..Chimie biologique.
 LACOMMEObstétrique.
 LANTUEJOUL ...Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy)..Pathologie médicale
 LEMAIREPathologie expérimentale.
 LEVEUFPathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVYPharmacologie.
 LEVY-VALENSI .Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAUPathologie médicale.
 MOULONGUET ..Pathologie chirurgicale
 MOUQUINPathologie médicale.
 OBERLINGAnatomie pathologique.
 PETITDUTAILLISPathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE ...Médecine Légale
 PORTESObstétrique.
 RICHETPhysiologie.
 SANNIEChimie biologique.
 SENEQUEPathologie chirurgicale.
 TROISIERPathologie expérimentale.
 TURPINPathologie médicale.
 VIGNESObstétrique.
 WILMOTHPathologie chirurgicale
 BEZANÇON (J.) Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale.
 BUSQUETPharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.Physiologie.

MM.

LEROUXAnatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIREParasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE-			
RY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A mon oncle SIMON FISCHMAN

En témoignage de ma plus sincère
reconnaissance pour les sacrifices
qu'il n'ont cessé de faire pour moi.

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

Qui m'ont aidé au cours de mes études.

A Madame GUÉRY, Madame BOYER,
Madame ROUSSEAU.

Qu'elles veuillent trouver ici l'ex-
pression de notre reconnaissance.

A mes amis : Mademoiselle DENISE ANDRIEUX
Madame le Docteur DEBORA OKNO
A ROGER BENDAYAN, docteur en droit,
A JEAN ROUSSEAU, docteur en droit,
A ZYGMUNT WAJNSZTAJN

A Monsieur le professeur BAUDOUIN

*Professeur de pathologie médicale et générale
à la Faculté de Médecine de Paris.
Officier de la Légion d'honneur*

Qui nous a fait le grand honneur
de bien avoir voulu accepter la pré-
sidence de cette thèse.

A mon maître, le Docteur RENÉ BÉNARD

Médecin de l'hôpital Laennec.

Qui a contribué à notre formation
médicale et qui nous a inspiré le su-
jet de cette thèse.

Hommage affectueux de notre pro-
fond respect et de notre grande re-
connaissance.

A monsieur le Docteur ARTHUR VERNES

Directeur de l'Institut Prophylactique.

Qui nous a libéralement ouvert son
beau laboratoire et nous a permis,
avec la plus grande amabilité, de tra-
vailler sous sa direction. Hommage
respectueux et reconnaissant.

A Monsieur le Docteur POUMAILLOUX

*Ancien interne des hôpitaux,
Ancien chef de clinique à la faculté de Médecine de Paris
Médecin assistant à l'hôpital Laennec*

A Monsieur ROBERT BRICQ

*Chef des travaux sérologiques
à l'Institut Prophylactique*

A Monsieur le Docteur HENRY CHAUCHARD

A Monsieur DELAITRE

Interne des hôpitaux de Paris

Nous leur gardons une profonde
gratitude pour l'affectueuse sollici-
tude avec laquelle ils n'ont cessé de
nous guider ou de nous conseiller au
cours de ces travaux.

A Madame RAYMONDIS

Qui nous a été d'une aide précieuse
pour nous enseigner la technique de
la réaction.

INTRODUCTION

L'intérêt que présente le diagnostic précoce des affections néoplasiques a suscité de nombreuses recherches. Différents auteurs se sont efforcés d'établir une réaction qui permettrait de dépister le cancer dès le début de son évolution. Plusieurs réactions ont été proposées, si elles ne répondent pas toutes au but cherché, elles ont permis, néanmoins, d'approfondir nos connaissances relatives aux modifications physiques, chimiques et biologiques des sérums cancéreux. Nous rappellerons plus loin ces réactions, bien que nous ne les ayons pas personnellement expérimentées. Nous avons voulu montrer l'utilité pratique que présente, pour le clinicien, la réaction de floculation mise au point par Vernes.

Après la description rapide du phénomène de floculation, la réaction de Vernes, avec ses causes d'erreurs et son application clinique, sera étudiée avec plus de détail. Nous avons examiné à ce sujet quarante-trois malades appartenant soit au service de M. René Bénard, soit aux services d'un certain nombre de ses collègues auprès desquels il nous avait accrédité. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ainsi qu'à MM. Louis Ramond, Houdard, Léchelle, Maingot et Oppert, notre respectueuse gratitude pour le bienveillant accueil que nous avons trouvé auprès d'eux. Nous avons utilisé trois observations cliniques empruntées aux dossiers de

l'Institut prophylactique. Nous tenons également à remercier tous les collaborateurs de cet institut pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée. Nous avons pu comparer nos travaux à ceux du Dr Jacq, du Centre anticancéreux de Rennes. Il eût été intéressant de se référer de même à une étude faite à Liverpool, mais il nous a été impossible de nous la procurer.

Un chapitre spécial est consacré à l'étude du terrain cancéreux et ses relations avec la réaction de Vernes à l'acétate de cuivre concentré.

I. — LES REACTIONS SEROLOGIQUES ANCIENNES DU CANCER

Modifications physiques des sérums cancéreux.

Au cours du cancer les propriétés physiques du sérum humain sont modifiées. Plusieurs réactions avaient pour but d'enregistrer ces modifications et de les appliquer au diagnostic du cancer.

Parmi les caractères physiques étudiés nous citons le Ph., la densité et la tension superficielle qui seraient diminués, d'après nombre d'auteurs. La vitesse de sédimentation des hématies serait par contre augmentée (Roffo). D'après Marshal, le sérum de cancéreux serait lévogyre, le sérum normal dextrogyre. Les variations de rotation sont $1/2$ à $1/8$ d'unité polarymétrique dans les cancers, et $1/6$ à $1/8$ dans les sarcomes. L'étude de différentes modifications physiques du sérum cancéreux permet à Fischer de conclure à son instabilité colloïdale. Le sérum au cours des affections néoplasiques présenterait, selon cet auteur, une dispersion moindre et les granules seraient plus grands, ce qui favorise précisément la floculation.

La réaction de M. Ascoli et Izar

Elle est basée sur la diminution de la tension superficielle. A l'aide d'un stalagmomètre on mesure la

tension superficielle d'un mélange comprenant un extrait de tumeur et le sérum à examiner.

Modifications chimiques des sérums cancéreux.

Les sérums néoplasiques ne présentent aucun élément nouveau, on y trouve tous les éléments normaux du sérum, mais à des taux modifiés. Il est difficile à l'heure actuelle de conclure de façon précise sur les variations quantitatives des différentes composantes du sang, car les avis des auteurs sont très partagés. D'après Rémond, Sendrail et Lassale, le Ca est diminué au cours du cancer expérimental. Selon Jacq, par contre le calcium est toujours augmenté dans les cas de floculation intense, il l'est donc selon cet auteur dans les cas de néoplasie. En 1885 Freund constate que la majorité des cancéreux présente un trouble du métabolisme de sucres. L'hyperglycémie serait fréquente chez les porteurs de néoplasmes. En France Rathery trouve une augmentation du sucre protéidique. L'acide lactique est augmenté suivant l'observation de plusieurs auteurs. L'augmentation de rapidité de la gélification, base de la réaction de Kopaczewski, est due à une augmentation de l'acide lactique.

Le phénomène se trouve accéléré dans de fortes proportions. La réaction est positive dans les tumeurs malignes, les tumeurs bénignes et dans certains états considérés comme précancéreux, elle est également positive dans les lésions inflammatoires et tuberculeuses. D'après l'auteur cette réaction est l'indice du processus de néoformation.

Le rôle des albumines est important, ainsi que le montrent les réactions de Botelho et de Vernes. Les mo-

difications quantitatives des albumines sont variables, tantôt les albumines sont diminuées, tantôt augmentées. Elles sont diminuées dans les périodes avancées du cancer.

La réaction de Botelho. — Botelho recherchait le glycogène par addition d'une solution iodo-iodurée en milieu acide. Il avait remarqué que plus le sérum était dilué, plus sa réaction devenait positive. Il conclut que la concentration en albumines intervenait dans sa réaction. Dès lors il modifia sa technique, en ramenant les sérums examinés à la même concentration en albumine. Le mécanisme de cette réaction est très discuté. Le rôle des albumines est indéniable. D'autres auteurs font jouer le rôle du cholestérol. Les éléments salins du sérum et les composés organiques n'influencent pas les réactions, d'après Guillerot. D'après Roussy et Peyre, sur 52 cas d'épithéliomas de la peau et des muqueuses buccopharyngées et œsophagiennes, la réaction était 42 fois positive et 10 fois négative. Madame Tedesco-Polack, examinant 200 sérums, trouve 90,4 % des résultats positifs dans les cas de cancer et 85,5 % de résultats négatifs avec les sérums non cancéreux. Lavedan trouve sur 150 sérums néoplasiques, 74 % de résultats exacts. Sur 50 sérums non cancéreux, 66 % de résultats exacts.

Les réactions de Kotzareff, Wey et Vigand. — L'instabilité du sérum cancéreux, créerait des désordres dans la nature même des composants du sérum. Il y aurait donc non seulement des modifications quantitatives, mais également qualitatives. A l'appui de ces faits, ils montrent que l'électrolyse d'un sérum cancéreux dépose à l'électrode positive un précipité plus volumineux que le sérum normal. De même dans la réaction de Vi-

gand avec une solution de tannin à 1 %, le sérum cancéreux donne un précipité plus volumineux. Vers la fin de la grossesse la réaction est positive. D'après Samsonow, le diagnostic du cancer à son début ne peut être fait par cette réaction.

Modifications biologiques des sérums cancéreux

De nombreux auteurs ont étudié l'immunité dans les affections néoplasiques. La première application de la réaction Bordet-Gengou fut faite par Revena, puis par Dungern. Roffo a étudié la floculation d'extraits alcooliques de tumeurs en présence de sérum cancéreux ; c'est une réaction inspirée de la réaction de Bordet-Wasserman, M. L. Chevrel-Bodin, F. Chevrel et M. Cormier ont repris ces études. Les antigènes employés étaient nombreux : extrait alcoolique de cœur de veau, type Bordet-Ruelens, extraits alcooliques de tumeurs différentes. Leurs recherches ont porté sur 1.004 sérums différents, dont 748 cancéreux vérifiés histologiquement, et 256 sérums de sujets normaux ou présumés tels. Une forte proportion de sérums cancéreux présente un pouvoir floculant élevé pour les extraits d'organes type Bordet-Ruelens, mais ce pouvoir peut faire défaut. Le pouvoir floculant apparaît tardivement et semble être en rapport avec la généralisation du processus néoplasique. La modification du pouvoir floculant est commune aux sérums syphilitiques et cancéreux. Chez les cachectiques et fébricitants la réaction est positive, elle redevient négative après la chute de température. Les lésions cutanées apportent moins de modifications sanguines que les lésions viscérales. La réaction est positive au cours de la grossesse.

Réaction de Pfeiffer et Finsterer. — Les phénomènes anaphylactiques ont également trouvé leur application dans les recherches des cancers.

Pfeiffer et Finsterer sensibilisent un animal par des substances cancéreuses. On lui injecte l'extrait de tumeur prélevé qui joue le rôle de substance déchainante.

Réaction de Citelli-Piazza. — Elle consiste à provoquer un choc hémoclasique par l'injection d'un extrait de tissu cancéreux. On fait deux numérations de globules blancs, l'une avant, l'autre 30 minutes après l'injection. La réaction est positive si la baisse de globules blancs atteint au moins 1.000 éléments par millimètre cube, faiblement positive entre 600 et 1.000. La statistique de Ginffrida donne 39 réactions positives sur 44 cancéreux et 10 résultats négatifs sur 11 sujets non cancéreux. Elle est positive chez la moitié environ des femmes enceintes.

L'augmentation du pouvoir tryptique des sérums cancéreux a été aussi appliquée au diagnostic du cancer.

Le fait que les sérums néoplasiques acquièrent un pouvoir réducteur de certaines substances a été appliqué dans les réactions de Thomas Binetti et de Roffo.

Réaction de Thomas Binetti. — Le sérum cancéreux en présence d'extrait des tumeurs cancéreuses décolorerait plus rapidement le bleu de méthylène que les sérums normaux. La comparaison du temps à décolorer le bleu de méthylène par le sérum normal et par le sérum cancéreux, dans les mêmes conditions, permettrait d'établir le diagnostic du cancer. Mais il a été démontré que le sérum cancéreux n'a pas de pouvoir réducteur propre sur le bleu. La rapidité de la décoloration est proportionnelle à la quantité d'extraits néoplasiques et non à la quantité du sérum cancéreux. La

décoloration est due à une action microbienne et les microbes sont apportés par l'extrait néoplasique.

Réaction de Roffo. — Le sérum d'un cancéreux en présence d'une solution de rouge neutre fait virer le mélange au rouge.

1° Sur 47 examens des sérums de sujets atteints de cancers profonds, 46 réactions pathologiques, ce qui correspond à 98 % des résultats positifs ;

2° Sur 21 cas de malades porteurs de cancers cutanés ou de la bouche il y eut 7 réactions pathologiques, 14 normales, soit 33 % de résultats positifs ;

3° 100 cas d'affections diverses : tuberculose, syphilis, rhumatisme, tumeurs bénignes, donnèrent 100 résultats exacts.

Réaction de Kaminer. — Elle étudie le comportement du sérum vis-à-vis des cellules. Les sérums non cancéreux lysent in-vitro une émulsion de cellules cancéreuses. Les sérums cancéreux n'ont pas cette propriété. 68 % de sérums provenant d'individus cancéreux ont donné une réaction pathologique. Sur 100 cas de sérums témoins 3 % de cas pathologiques.

De nombreuses réactions ont été encore proposées. Nous citerons celles de Saxl-Salomon qui recherche le soufre oxydable dans les urines de cancéreux. Le soufre oxydable serait augmenté en cas de cancer. Mais la réaction est positive au cours de la grossesse et des cirrhoses hépatiques. Nous ne citerons que pour mémoire les réactions : D'Abderhalden, de Köhler, de Davis, Fry, Kahn, etc.

Les différentes réactions précitées se basaient donc soit sur le trouble du métabolisme cellulaire, soit sur l'apparition de propriétés nouvelles dans les sérums cancéreux. Les troubles du métabolisme cellulaire appor-

tés par la néoplasie se traduisent par des modifications physiques ou chimiques du sérum, que les différents auteurs se proposaient d'enregistrer. Les réactions biologiques avaient pour but d'étudier les propriétés nouvelles qui apparaissent dans les sérums cancéreux. Mais la base de toutes ces modifications est d'ordre physico-chimique et a trait à la constitution du sérum. Or, le sérum humain est une solution colloïdale, et, en tant que solution colloïdale, présente un certain équilibre. Le cancer, comme les autres affections, rompt cet équilibre, ce qui se traduit par un pouvoir flocculant spécial vis-à-vis de nombreux réactifs. C'est le mérite de Vernes d'avoir étudié les rythmes de floculation du sérum cancéreux et de l'avoir appliqué au diagnostic sérologique.

II. — LE PHENOMENE DE LA FLOCCULATION ET SON APPLICATION

Un corps peut exister à l'état de cristaux ou être en solution à l'état de division moléculaire, ou en ions. Les corps dont les particules sont plus petites que les cristaux et plus grandes que les molécules sont des colloïdes.

D'après la théorie colloïdale, la matière vivante est constituée par des particules très fines (micelloïdes) qui sont invisibles au microscope, mais que l'on peut voir à l'ultramicroscope, jusqu'à un diamètre de $1/100^{\text{e}}$ de micron environ. L'état colloïdal serait propre à la matière vivante qui, d'après certains auteurs, n'existe pas en dehors de cet état. Pour mieux comprendre au point de vue physique l'état colloïdal, considérons un solide de 1 cm^3 ; sa surface est de 6 cm^2 ; si on atteint le degré de division atomique, cette surface augmente et atteint 30.000 m^2 ; déjà avec une surface de 1.000 m^2 , soit une surface un million de fois plus grande, on passe à l'état colloïdal. Ceci souligne quel rôle primordial a la surface dans l'appréciation de l'état colloïdal.

Quand l'état colloïdal d'une suspension est troublé, les micelloïdes très fines s'amplifient par rapprochement et tombent au fond du tube : il y a précipitation ou floculation. Or, certains corps empêchent le rapprochement des particules, d'autres, au contraire, l'activent ; par l'action de ces corps, on peut donc augmenter ou diminuer la stabilité d'une suspension. Le sérum du porc, dans certaines conditions, empêche la floculation, il a un pouvoir disperseur. Le sérum humain par contre a un pouvoir flocculant.

Si, dans un tube contenant du sérum normal ou pathologique on ajoute un réactif, soit organique, soit chimique, en quantité déterminée, on obtient un précipité opalescent, décelable à l'œil nu :

La floculation est donc un phénomène commun à tous les sérums ; mais, d'une manière générale, les sérums pathologiques et les sérums normaux floculent d'une façon différente ; dans les divers états pathologiques, le sérum humain acquiert un pouvoir de floculation déterminé qui permet chaque fois, toutes autres conditions de l'expérience restant fixes, de le différencier d'un sérum normal. Les causes de cette modification sont physico-chimiques ; les microbes ou leurs toxines, les différents corps étrangers peuvent modifier ce pouvoir. Il a fallu toute une série de travaux pour établir que, dans certaines conditions et avec des réactifs appropriés, on pouvait différencier le pouvoir floculant d'un sérum normal de celui d'un sérum pathologique d'une part, et d'autre part, des différents sérums pathologiques entre eux. On a pu ainsi établir des zones dans lesquelles seuls les sérums pathologiques précipitent, et démarquer nettement la précipitation du sérum normal de celle du sérum pathologique.

Ce phénomène a été appliqué par le Dr Vernes au diagnostic sérologique de la syphilis, en employant comme réactif le péréthynol, et de la tuberculose, en employant la résorcine ; il en a été fait également une application au diagnostic sérologique des cancers. Si on répète les examens, on peut enregistrer les variations successives de précipitation sous l'influence du traitement, jusqu'au retour à la normale. La courbe obtenue par les examens répétés peut donc être un test important qui permet de suivre l'évolution de la maladie et d'apporter une aide à l'observation clinique.

Si, dans un tube contenant un sérum normal ou pa-

III. — LA REACTION DE VERNES, A L'ACETATE DE CUIVRE CONCENTRE

La réaction de Vernes pour le diagnostic du cancer a suivi les réactions pour la syphilis et la tuberculose. Elle a été proposée en 1922. De longues recherches effectuées à l'Institut Prophylactique ont permis de mettre au point une méthode de diagnostic sérologique, basée sur les modifications physico-chimiques apportées au sérum, au cours des affections néoplasiques; le problème était le même que pour la tuberculose et la syphilis; il fallait trouver un réactif qui donnerait une zone de précipitation propre au cancer.

Expérimentation

Si l'on distribue dans une série de tubes une quantité constante de sérum humain normal, puis un réactif capable de précipiter le sérum à dose régulière décroissante, on voit que le trouble ne varie pas d'une manière régulière; il présente des alternatives d'accroissement et de diminution. Si on rapporte l'intensité de précipitation à une courbe, celle-ci figurera une sinusoïde; lorsqu'on répète la même expérience sur du sérum cancéreux, les autres conditions demeurant les mêmes, la courbe représentant la précipitation de ce nouveau sérum est également sinusoïdale, mais elle ne coïncide pas avec la précédente, il y a décalage. C'est exactement

ce qui se passe avec le sérum syphilitique précipité par le péréthynol, avec le sérum tuberculeux précipité par la résorcine. Donc, dans certaines conditions fixes de l'expérience, le sérum des cancéreux, en présence d'un réactif approprié, se comporte d'une manière différente des sérums normaux et des autres sérums pathologiques.

Ce fait primordial établi, passons en revue toutes les expériences qui ont permis de mettre au point la réaction à l'acétate de cuivre et qui ont établi les conditions dans lesquelles il faut la pratiquer. Nous parlerons ensuite de l'interprétation des résultats.

Différents réactifs ont été employés; pour n'en citer que quelques-uns : alcool éthylique, mannite, glycol, phénol, résorcine, acide picrique, acide borique, acide lactique, salol, gaïacol, formol, chloral, glyocolle, caféine, créatine, tribromophénol, nitrate et formiate de plomb, sulfate de zinc, sulfate de cuivre, etc. Les sels de cuivre, notamment l'acétate de cuivre concentré, donnait les résultats les plus constants. La concentration du réactif joue un rôle énorme dans la floculation des sérums cancéreux. Avant de s'arrêter sur l'acétate de cuivre concentré à 4,25, 4,50 et 4,75 %, on a employé l'acétate dilué, de concentration allant de 0,44 à 0,56 %. Les résultats étaient moins constants. Toutes les expériences ont montré que, pour le même rapport du réactif au sérum, une petite variation de quantité du sérum et de volume total peut changer très fortement les résultats. Si on effectue les expériences à des températures différentes, on s'aperçoit que le maximum de trouble est obtenu avec une température de 23°; mais comme certains sérums précipitent moins à cette température, on s'est arrêté à une température de 20°.

Il a été démontré également que le temps de la lecture modifie les résultats; ceux-ci ne sont pas les mêmes si on effectue cette lecture tout de suite après avoir mélangé réactif et sérum, ou si l'on attend plus tard. Il fallait aussi tenir compte de l'état de fraîcheur du sérum. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec du sérum frais, la lecture étant faite deux heures après la réaction. Le rôle de l'albumine est énorme, car, de la teneur du sérum en albumine, dépend la concentration de l'acétate à employer. Pour doser l'albumine, on emploie le réfractomètre de Zeiss. Suivant l'indice réfractométrique du sérum, on concentre l'acétate.

Comme les variations de l'albumine sont très grandes (de 50 à 156 gr., la normale étant de 80 gr.), il était impossible de préparer autant de réactifs que de sérums à examiner. On fait donc pour chaque sérum deux déterminations avec des solutions de concentration voisine, l'une inférieure, l'autre supérieure. En se rapportant à la courbe obtenue, on peut déterminer le degré photométrique correspondant à l'indice de réfraction exacte du sérum. D'après certains auteurs, le dosage de l'albumine par la méthode réfractométrique donne des résultats inexacts; la comparaison des résultats par la pesée et par la méthode réfractométrique a montré que les différences étaient minimes, et sans influence. Pour doser l'albumine par la pesée, on précipite le sérum par l'acétone froid, ensuite on lave à l'acétone, à l'acétone-éther et deux fois à l'éther anhydre. On sèche à 36°, puis on pèse. On obtient ainsi une pastille blanche d'albumine purifiée. La méthode de séparation de l'albumine du sérum adoptée par l'Institut prophylactique est celle de Piettre. La manipulation se fait à basse température pour éviter la coagulation des albumines. Une fois la

pastille obtenue, on peut la soumettre à la réaction par l'acétate de cuivre, comme on le fait sur le sérum; on peut ainsi comparer les résultats des deux techniques; la pastille d'albumine est plus ou moins pure, certains constituants du sérum sont diminués (sels, phosphatides, cholestérol).

Si on prolonge le lavage à l'éther, on n'arrive plus à extraire de la pastille ni cholestérol, ni phosphatides; mais si on soumet la pastille à la technique de précipitation, précédemment décrite, on arrive à y retirer une certaine quantité de cholestérol. Cette pastille de deuxième précipitation après dissolution dans du chlorure de sodium à 3 pour mille donne avec l'acétate de cuivre des résultats presque identiques à ceux obtenus avec une pastille d'albumine n'ayant subi qu'une seule précipitation. Cette expérience permet de penser que le cholestérol a très peu d'action sur la floculation. Mais dans certains cas, avec un taux élevé de cholestérine (au-dessus de 3 gr. 5), on obtient un acétate élevé sans qu'il y ait cancer. Si on compare la courbe de précipitation d'un sérum cancéreux n'ayant subi aucune préparation avec celle obtenue avec la pastille d'albumine, on voit que la courbe subit quelques modifications. L'intensité de la précipitation avec la pastille, les conditions de l'expérience étant les mêmes, est très inférieure. La pastille ne contient que de l'albumine, les autres éléments du sérum (glucose, cholestérol, phosphatides, etc.) sont plus ou moins séparés. La précipitation de la pastille étant moins forte, il s'ensuit que les autres éléments du sérum sont également précipités, quoique d'une façon moins intense.

La floculation à l'acétate de cuivre serait donc une précipitation des albumines du sérum; mais le rôle des

autres éléments du sérum n'est pas négligeable, et il a fallu déterminer leur rôle dans la floculation. Car, dans certains cas, les sérums non cancéreux précipitent à l'acétate de la même façon que les sérums cancéreux. Il en est ainsi chez les diabétiques, dont le taux sanguin de glucose dépasse 1,10 gr. pour 1.000. Dans ces conditions, la réaction de Vernes n'a plus de valeur diagnostique. L'acide lactique n'est pas augmenté chez les cancéreux et n'exerce aucune influence sur le cancer. Quant aux phosphatides, la pastille purifiée en contient jusqu'à 50 % : elles ne changent en rien la réaction de l'acétate.

Il en serait de même avec le glutathion et l'urée qui est souvent diminuée chez les cancéreux. Les corps acétoniques (acétone, acide diacétique, acide oxybutyrique) sont également diminués. Par contre les sucres non fermentescibles et l'azote polypeptidique sont fortement augmentés. Le cholestérol, dans la majorité des cas, est au-dessus de la normale, il est souvent très augmenté, rarement diminué. Nous avons vu plus haut que, dans certains cas, il faussait les résultats. Quant aux variations de l'albumine, nous l'avons étudiée avec la réaction de Botelho. D'après les conclusions de Jacq, la floculation dans la réaction de Vernes est en relation avec la teneur du sérum en sels de potassium et de calcium. Une floculation supérieure à 150 correspond à une élévation de la Kaliémie au delà de 0,2 pour 1.000; avec une floculation inférieure à 150, la Kaliémie serait de 0,150 à 0,190 pour 1.000. La floculation serait due aux deux éléments. D'une part la précipitation des albumines du sérum par l'acétate de cuivre. D'autre part la précipitation de sels halogénés des métaux alcalins et alcalino-terreux du sérum par l'acétate de cuivre également.

CAUSES D'ERREURS

Quels sont les états pathologiques dans lesquels la réaction à l'acétate de cuivre se comporte de la même façon que pour les états cancéreux ? Chez les diabétiques et dans certains cas de taux élevé de cholestérol, comme nous l'avons déjà vu. Chez les fébricitants dont l'état pyrétique est élevé, la courbe revenant à la normale dès que la fièvre tombe; il en est ainsi au cours d'une grippe ou autres affections fébriles. La réaction est positive chez les porteurs d'aortite à grosse dilatation, chez certains sujets fortement hypertendus, chez certains éthyliques « endémo-épidémiques » (D^r Chaudard). Elle est également positive chez des hépatiques dont le sérum est ictérique. Chez la femme enceinte, à partir du sixième ou septième mois, l'acétate est positive, pour revenir à la normale dès la délivrance. Nous avons remarqué que, dans les réactions de Citelli-Piazza, de Vigand et dans les recherches de M.-L. Chevrel-Bodin, E. Chevrel, M. Cormier, les résultats étaient positifs chez un certain nombre de femmes enceintes.

Toutes ces causes d'erreurs prouvent que la réaction de Vernes n'est pas spécifique du cancer. Le fait que certains sérums non cancéreux se comportent de la même façon que les sérums non cancéreux, en présence de l'acétate de cuivre, doit être imputé à certains composants du sérum, dont le rôle n'est pas entièrement connu à l'heure actuelle. Nous avons vu le rôle du glucose, du cholestérol, de l'albumine, etc. Les dosages chimiques des composants du sang ont une grande importance, car ils permettront d'étudier ces facteurs inconnus. La réaction à l'acétate positive, dans la majorité des cas des affections néoplasiques, prouve qu'il existe un rythme

de floculation propre au cancer. Il s'agit de circonscrire ses zones de précipitation et les subordonner seulement aux seules modifications apportées par la cellule cancéreuse. Le rôle de l'albumine étant majeur, comme le montre les expériences, l'emploi de la pastille d'albumine purifiée constituait un pas en avant dans cette direction. Les recherches étant encore à l'étude, il est encore trop tôt d'en conclure. Il appartient à l'avenir de résoudre ces questions.

LES CONCLUSIONS DE L'INSTITUT PROPHYLACTIQUE
SUR LA VALEUR
DE LA RÉACTION A L'ACÉTATE DE CUIVRE CONCENTRÉ

La statistique établie en 1930 avait porté sur 2.300 sérums. Elle montre 81 % de cas positifs pour l'acétate de cuivre concentré, 77 % de cas pour l'acétate de cuivre à faible concentration, 69 % de cas pour le tribromophénol. La proportion de sérums présumés non cancéreux, mais qui se comportent comme s'ils étaient cancéreux, est de : 16 % de cas pour l'acétate de cuivre concentré, 29 % de cas pour l'acétate de cuivre dilué, 13 % de cas pour le tribromophénol.

1° Chez un sujet non cancéreux, la réaction dessine un plateau qui peut être légèrement ondulé, mais dont les niveaux les plus hauts dépassent rarement la côte 90 du photomètre.

2° *Réserve sur la valeur d'un examen isolé.* Une élévation de l'indice au-dessus de 100, si toutes les causes d'erreurs précédemment signalées ont été éliminées, est un résultat qui va de pair avec la clinique.

3° Lorsque le cancer évolue, ou s'il se produit une métastase, la courbe monte.

4° Le cancer étant enlevé chirurgicalement, ou s'il a bénéficié avec succès de la curiethérapie ou de tout autre traitement, la courbe descend. Nous voyons donc la nécessité d'examens sérologiques répétés qui nous donnent la courbe de l'état du milieu colloïdal sanguin du malade, que nous pouvons comparer à l'évolution clinique; car il existe un parallélisme entre la courbe sérologique et l'évolution de la maladie. La montée de la courbe indique une aggravation clinique, sa descente, une amélioration. Souvent les signes sérologiques précèdent les symptômes cliniques.

La thérapeutique des cancers étant encore à l'étude, il sera intéressant de tracer des courbes sérologiques permettant de contrôler de façon précise les médicaments employés.

Quelquefois, tout au début d'une maladie néoplasique, le sérum ne floccule pas dans la zone cancéreuse. Ici encore, les examens ultérieurs révéleront l'existence d'une néoplasie, qu'un seul examen pouvait méconnaître. De la même façon, par des examens successifs, on peut éliminer le diagnostic du cancer en dehors de toute affection néoplasique, si, au moment du premier examen, le malade présentait une affection qui donnait au sérum un pouvoir flocculant du type cancéreux. A l'Institut prophylactique, on souligne toujours la nécessité de la courbe : « La difficulté n'est pas, par des examens successifs chez des cancéreux avérés, de suivre la courbe des résultats fournis par le traitement, mais d'éliminer toute cause d'erreur, quand il s'agit, sur un examen isolé, de pratiquer le diagnostic de cancer. Si, en matière de diagnostic, l'élévation d'un prélèvement isolé a une grosse valeur de présomption, elle ne constitue pas, dans l'état de nos connaissances, une certitude. Ce qu'on ne

peut demander à un examen isolé, il faut savoir le tirer de la courbe d'observation de prélèvements répétés ».

TECHNIQUE DE LA RÉACTION

On emploie le sérum frais, prélevé à jeun depuis douze heures au moins. Avant d'employer le réactif, il faut déterminer la teneur du sérum en albumine, car la concentration de l'acétate en dépend; on évalue le taux d'albumine par le réfractomètre de Zeiss. Dans deux tubes, on introduit 0,05 cc. de sérum non chauffé; on ajoute 0,05 cc. d'acétate de cuivre, respectivement à 4,25 et 4,50 gr. pour cent centimètres cubes de solution, si l'indice réfractométrique du sérum est inférieur à 1,3498 et à 4,50 et 4,75 %, s'il est supérieur à ce chiffre. L'addition du réactif se fait en agitant jusqu'à la dissolution complète du précipité formé; on bouche les tubes et on les met au bain-marie à 20° pendant deux heures; ensuite on fait la lecture au photomètre avec l'écran E (n° 74 de Wratten).

PHOTOMÈTRE DE VERNES, BRICQ ET YVON

Le principe de l'appareil est très simple: un faisceau lumineux traversant le sérum précipité est en partie absorbé; deux prismes, ayant la face hypothénuse commune, et dont l'un porte en son milieu une bande argentée, permettent la division de ce faisceau en deux faisceaux, dont la densité optique est la même. Ces faisceaux arrivent dans la lunette d'observation, où ils se traduiront par une diminution de l'éclat de leurs plages correspondantes. L'absorption de lumière est fonction du poids du précipité. Plus la floculation est forte, plus

grande sera la diminution de l'éclat des plages. Un autre faisceau arrive directement à la lunette d'observation sans traverser le sérum; un dispositif spécial (verre fumé) permet d'affaiblir ce dernier faisceau de façon à établir l'égalité avec le faisceau absorbé; une graduation permet de lire l'indice photométrique. Pour déterminer le degré photométrique, il faut « faire la différence entre les deux lectures et augmenter le chiffre le plus faible d'autant de $1/26^e$ de cette différence qu'il y a de différence entre les quatrièmes décimales de l'indice du sérum et du nombre 1,3498, si l'on a employé les solutions à 4,25 et 4,50 %. Dans le cas où l'on emploie les solutions à 4,50 et 4,75 %, il faut diminuer le chiffre le plus fort obtenu d'autant de $1/26^e$ de la différence entre les lectures qu'il y a de différence entre 1,3498 et l'incice du sérum ».

IV. — LA RÉACTION DE VERNES A L'ACÉTATE DE CUIVRE CONCENTRÉ ET LE TERRAIN CANCÉREUX

D'après le D^r S. de Nabias, l'indice photométrique du sérum reflète l'état du milieu sanguin et permet d'apprécier le terrain cancéreux. Ses recherches ont porté sur 350 malades, dont 167 cancéreux, 69 porteurs de tumeurs bénignes et 114 sujets porteurs d'affections différentes, mais indemnes de cancer.

1° LE TERRAIN CANCÉREUX AVANT L'APPARITION DE LA TUMEUR

Au cours des recherches effectuées par le D^r de Nabias l'indice photométrique de sujets non porteurs de tumeurs malignes variait entre 45 et 60 chez des sujets dits « normaux ». Il s'élevait au-dessus de 100, pour monter jusqu'à l'infini chez des sujets dits « anormaux ». Les sujets dont l'indice est faible présentent un terrain défavorable à l'évolution d'une affection néoplasique. Par contre, les sujets à indice fort seraient des prédisposés aux affections néoplasiques. La plupart de ces sujets dits « anormaux » étaient atteints d'infections intestinales et présentaient des douleurs abdominales, un état nauséux, souvent des vomissements bilieux et de la diarrhée. La localisation la plus fréquente était celle du cæcum et du côlon ascendant. Ces phénomènes sont dus aux microbes pathologiques du côlon et

s'accompagnent d'une altération de la cellule hépatique. Tous ces sujets, étant atteints d'infection intestinale, il était tout naturel de voir leur indice s'élever. Le Dr de Nabias prévoit l'objection et fait remarquer que la majorité des colitiques à indice fort présentent le plus souvent des infections intestinales peu accentuées, mais accompagnées d'altérations hépatiques notables.

Les sujets à indice faible, par contre, présentent des infections intestinales plus marquées. L'auteur conclut à une grosse importance de la cellule hépatique dans la production du terrain cancéreux. Il s'ensuit qu'il y a un intérêt majeur à traiter les sujets indemnes de cancer, mais dont l'indice est pathologique, pour ramener celui-ci à la normale. Il préconise donc en quelque sorte de créer une immunité : un régime alimentaire approprié, l'absorption de cultures microbiennes de flore intestinale normale, des traitements chimiques, parfois un traitement hépatique, ont réussi à faire baisser l'indice photométrique trop élevé. Souvent, d'ailleurs, l'indice s'élevait de nouveau et il fallait reprendre le traitement.

2° LE TERRAIN DES CANCÉREUX PORTEURS D'UNE TUMEUR

Dans ce groupe comprenant 236 malades, voici les variations de l'indice photométrique :

a) *L'indice en dessous de 100 :*

- 62 tumeurs malignes;
- 53 tumeurs bénignes;
- 43 colites;
- 23 divers.

b) *L'indice au-dessus de 100 :*

- 108 tumeurs malignes;
- 13 tumeurs bénignes;
- 18 colites ;
- 6 divers.

Le dosage du cholestérol a montré que son élévation aux environs de 2,40 gr., coïncidant avec un indice élevé, constituait un bon élément de pronostic. Quant à la séro-floculation au péréthynol, elle était positive dans 0,71 % des cas pour les tumeurs malignes et 2,81 % des cas pour les tumeurs bénignes. La floculation à la résorcine était positive chez les porteurs de tumeurs ulcérées, très infectées.

3° LE TERRAIN CANCÉREUX
APRÈS LA GUÉRISON APPARENTE DE LA TUMEUR

a) *43 malades cliniquement guéris :*

- 6 entre 40 et 60;
- 8 entre 60 et 80;
- 12 entre 80 et 100;
- 12 entre 100 et 200;
- 5 entre 200 et 300.

b) *98 malades traités et suivis au cours de dix-huit derniers mois :*

- 8 entre 40 et 60 : 0 décès
- 16 entre 60 et 80 : 0 —
- 11 entre 80 et 110 : 4 —
- 36 entre 100 et 200 : 9 —
- 15 entre 200 et 300 : 5 —
- 12 entre 300 et 400 : 9 —
- 12 à ∞ : 2 —

Après l'intervention thérapeutique, l'indice mon-
tait les jours qui suivaient, pour redescendre à la nor-
male chez les sujets dont l'évolution clinique s'orientait
vers la guérison. Au contraire, l'indice continuait à
monter, en cas d'aggravation clinique ou de récursive. On
voit donc que, d'après le D^r Nabias, l'indice photomé-
trique serait un élément important de pronostic, car il
donne « une image peut-être imparfaite, mais, en tout
cas, approximative de retour à la normale ». D'où la
nécessité de traiter les sujets avant et après l'interven-
tion pour abaisser l'indice. Il est bien entendu que l'au-
teur ne déduit aucune loi pathogénique ni thérapeuti-
que, il « souhaite seulement qu'ils (ses travaux) puissent
contribuer à éclairer un peu ces questions si difficiles et
si passionnantes de la prophylaxie et de la guérison du
cancer ».

OBSERVATIONS CLINIQUES

AFFECTIONS NÉOPLASIQUES. — A) INTÉRÊT DE LA RÉACTION DE VERNES POUR LE DIAGNOSTIC DU CANCER.

I. — *Confirmation de diagnostic clinique.*

1. *Etch*, 57 ans. Amaigrissement. Ascite. Anorexie. Douleurs épigastriques. Hépatomégalie. Image pylorique de néoplasie. (I. P. (1) 303).

2. *Der*, 60 ans. Douleurs épigastriques survenant par crises, non rythmées par les repas. Amaigrissement. Pas d'hématémèse ni de moelena. Laparatomie le 24.2.36, masse molle dans l'arrière cavité des épiploons adhérente au péritoine postérieur et au pancréas. (I. P. 21.2.36. >378)

3. *Vie*, 49 ans. Goitre stationnaire depuis 6 ans. Douleurs de striction au creux épigastrique. Douleurs rénales. Amaigrissement. Ganglions volumineux à la chaîne carotidienne et aux creux axillaires. Métastases cutanées. (I. P. ∞).

5. *Géo*, 74 ans. Œdème du membre inférieur gauche. Amaigrissement. Anorexie. Selles mêlées de sang. Dysurie. A la palpation on trouve deux masses, l'une dure, irrégulière au dessus de l'arcade crurale, l'autre également dure et mal limitée dans l'hypogastre. Au toucher vaginal : utérus gros, en choux-fleur. Le toucher ramène du sang. (I. P. 347).

6. *Taill*, 56 ans. Pertes sanguines. Col bourgeonnant, induré. Infiltration paramétrale. En 1926 amputation du sein gauche. Ra le 4.1.36. (I. P. 259).

7. *Gend*, 61 ans. En 1923, fibrome de l'utérus. Biopsie négative. Pertes depuis quelques mois. Utérus fibromateux, rétroversé. Col petit. Biopsie le 17.1.36 : épithélioma cylindrique et cubique. Ra le 23.1.36. (I. P. 15.2.36. — 177).

(1) Indice photométrique.

8. *Ha.* 51 ans. Grosse masse ulcérée, bourgeonnante intéressant la grande lèvre gauche et la petite lèvre du même côté. Adénopathie inguinale. Biopsie le 20.2.36; épithélioma basal. (I. P. 2.2.36. — 391).

9. *Bre.* 53 ans. Néo du col bourgeonnant. Infiltration paramétrale. Col détruit. Ra le 17.1.36. (I. P. 26.2.36. — 122).

10. *Gau.* 84 ans. Papillome végétant avec leucoplasie de la grande lèvre droite. Biopsie le 6.2.36: épithélioma à haute différenciation spinale. Globes nombreux très différenciés. (I. P. 264).

11. *Fee.* 48 ans. Kyste végétant de l'ovaire avec ascite hémorragique. Traitée depuis le 15.2.35 jusqu'au 17.12.35 par des R. X. (I. P. 13.2.36. — 336).

II. La réaction de Vernes ne confirme pas un diagnostic de cancer évident.

12. *Auz.* 42 ans. Gros col bosselé et induré. Exulcération. Pertes sanguines. Biopsie : épithélioma épidermoïde. Ra le 21.1.36. (I. P. 13.2.36. — 86).

13. *Mar.* Masse mal limitée dans le sein gauche. Ganglions axillaires. Biopsie : épithélioma atypique. (I. P. 51).

14. *Dum.* 40 ans. En 32, hystérectomie totale pour Kyste de l'ovaire. Récidive en 35 et en 36. Biopsie le 12.2.36 : placards de tissu conjonctif en voie d'organisation. Aucun élément de tumeur végétante de l'ovaire. (I. P. 13.2.36. — 64).

III. — La réaction de Vernes permet d'affirmer un diagnostic de cancer jusque là imprécis.

15. *Clu.* 61 ans. Névralgies obturatrices tenaces depuis 6 semaines. Opérée il y a 3 ans pour polype utérin. Le toucher vaginal ramène du sang. Dans ces conditions, on pratique un Vernes. L'évolution montre l'apparition d'une tumeur ganglionnaire le long des vaisseaux iliaques externes. La cachexie progresse et la malade meurt le 2.2.36. L'autopsie n'a pu être pratiquée. L'intérêt de cette observation vient de ce que le Vernes a été fait dès l'entrée de la malade dans le service, à un moment où on ne pouvait que soupçonner un néo. (I. P. 17.12.35. — ∞).

16. *Cug.* 74 ans. Le 21-4-35, douleurs dans l'hypochondre droit. Amaigrissement. Anorexie. Opérée pour lithiasé vésiculaire en décembre 30. Gros foie, douloureux, irrégulier. Pas d'anémie. Légère leucocytose. Pas de signes d'insuffisance hépatique. Sang dans les selles. Pas de signes radiologiques de néo digestif. En résumé : gros foie douloureux et irrégulier. Etant donné qu'il existe peu de troubles de l'état général, on est en droit d'hésiter entre un foie E et un néo hépatique. La réaction de Vernes confirme le diagnostic de cancer, que tranche également l'évolution clinique. La cachexie s'installe. La malade sort de l'hôpital et sa mort survient le 29 décembre. (I. P. 11.12.35. — ∞).

17. *Ra.* 28 ans. Le 21.1.36, on constate des signes de compression médiastinale. Pas de signes de maladie de Hodgkin. A la radio, une opacité juxta-hilaire droite du volume d'un poing. On porte le diagnostic de néoplasie (néo du poumon? lymphosarcome?). Apparition d'un épanchement pleural à quelques lymphocytes et globules rouges. Pas de cellules cancéreuses. Les R.X. font diminuer l'ombre juxta-hilaire. Les signes de compression ont presque disparu. En résumé : nette amélioration clinique et radiologique. Cette amélioration s'est accompagnée parallèlement d'une diminution de la réaction de Vernes. (I. P. 16.1.36. — 156, 2.2.36. — 177, 26.2.36. — 108).

18. *Salu.* 47 ans. Entre le 18 novembre 35 pour deux symptômes : douleurs dans l'hypocondre droit et fièvre. La malade était envoyée avec le diagnostic de cholécystite aiguë. A l'examen on constate : 1) gros foie douloureux; 2) une fièvre continue aux environs de 39° avec fréquentes poussées à 40°. Hémo-culture négative. L'état général est relativement conservé. Le diagnostic hésite entre une hépatite amibienne (épisode diarrhéique ancien) et un néo fébrile. Deux examens complémentaires viennent trancher le diagnostic. C'est, d'une part, une radio du thorax, qui montre des nodules disséminés à type concréux, d'autre part, le Vernes qui s'est montré à 264. D'ailleurs le diagnostic sera confirmé par l'évolution : augmentation progressive du volume du foie, altération de l'état général, amaigrissement, anémie, polynucléose. La première réaction étant pratiquée en période fébrile, on refait de nouveau le Vernes en période apyrétique. L'indice est à ∞ . La malade

meurt le 25.2.36. A l'autopsie : énorme foie (3 kg. 500) avec des lésions en taches de bougie. Le néo primit. a été retrouvé sur le corps de l'utérus. (I. P. 11.12.35. — 264, 16.1.36. — ∞).

B. LA RÉACTION DE VERNES AU COURS DU TRAITEMENT

III. — *Cancers traités et récidivants.*

19. *Bo.* 57 ans. Pertes sanguines depuis le mois de septembre 33. Épithélioma bourgeonnant de la cloison recto-vaginale. Col ulcéré. Adénopathie inguinale. Ra en janvier 34. Guérison apparente. Récidive en janvier 35. Biopsie le 9 octobre 35 : épithélioma du type basal. Ra le 10 octobre. R.X. depuis le 18.2.36. (I. P. 26.2.36. — 175.)

20. *Bau.* 69 ans. Épithélioma du sein gauche. En mai 32, R.X. Sclérose du noyau constatée en décembre 32. L'état se maintient jusqu'en 35. Depuis, augmentation de volume de la masse. Présence de petits grains. R.X. Récidive en 36. R.X. depuis le 18.2.36. (I. P. 26.2.36. — ∞ .)

21. *Ram.* 54 ans. Hystérectomie subtotale en 18. Pertes sanguines depuis le mois de juillet 33. Ra le 27.4.33. Récidive en 36. Biopsie : épithélioma malphigien. Ra le 15.2.36. (I. P. 26.2.36. — 256.)

22. *Gra.* 59 ans. En 1922 R.X. pour dégénérescence néoplasique d'un fibrome. Biopsie : épithélioma. Reprise des pertes sanguines depuis quelques mois. Parois vaginales envahies. Douleurs de compression. Ra le 5.2.36. (I. P. 5.2.36 > 320.)

IV. — *Cancers guéris cliniquement.*

23. *Co.* Épithélioma glandulaire du sein, opéré le 15.7.34. R.X. depuis le 16.4.35. Bon état clinique. Cicatrisation parfaite. (I. P. 6.2.36. — 45.)

24. *Le.* 72 ans. Ulcération linguale. Ganglions sous-maxillaires. R.X. le 4.6.34. Récidive quelques mois plus tard. Nécrose du maxillaire inférieur. R.X. Actuellement, guérison clinique.

Le maxillaire inférieur se tapisse de muqueuse. (I. P. 15.2.36. — 56.)

25. *So.* 44 ans. En 33, pertes sanguines. Douleurs utérines. Constipation. Mictions difficiles. Utérus augmenté de volume. Col petit, saignant. Biopsie : cancer cylindrique. Ra le 2.5.33. Actuellement, guérison apparente. Mobilité parfaite de l'utérus. (I. P. 17.2.36. — 82.)

26. *Mar.* Néo pulmonaire primitif, avec adénopathie médiastinale. Syndrome de compression. Traité depuis le 9.11.35 par des R.X. Grosse amélioration des signes de compression. Poids stationnaire. Amélioration radiologique et clinique. (I. P. 7.2.36. — 56.)

C. LA RÉACTION DE VERNES DANS LES AFFECTIONS NON NÉOPLASIQUES

27. *Le Ma.* Diabétique avec glycémie (1,42 gr.). Insuline. Gangrène au niveau du gros orteil gauche. (I. P. >219.)

28. *Ron.* Ethylisme chronique avec polynévrite. Troubles dyspeptiques. Œdèmes. (I. P. 115.)

29. *Gi.* Insuffisance cardiaque avec crises d'œdème aigu du poumon. (I. P. ∞.)

30. *No.* Congestion pulmonaire avec température à 39°3 au moment où le Vernes a été pratiqué. (I. P. ∞.)

31. *Vau.* Crise de délirium tremens. Cirrhose avec ascite. Gros foie. Grosse rate. Circulation collatérale. Insuffisance hépatique. (I. P. ∞.)

32. *Gen.* Rhumatisme chronique, avec arthrite sèche des deux hanches. Vernes au moment d'une légère poussée fébrile, due à une grippe. (I. P. 116.)

33. *Ma.* Troubles digestifs à type vésiculaire. Douleurs dans l'hypocondre. Dyspepsie nauséuse. (I. P. 51.)

34. *Mar.* Adénopathie cervicale. On pense à une maladie de Hodgkin. On ne retrouve aucun signe de la maladie. (I. P. 93.)

35. *Cou.* Rhumatisme cardiaque évolutif. Hémoculture négative. Pas de fièvre au moment où le sérum était examiné. (I. P. 72.)

36. *Duf.* Zona thoracique. Hypertension (22-12). (I. P. 73.)
37. *Dug.* Maladie de Basedow. (I. P. 64.)
38. *Ra.* Sujet en bonne santé. Vernes E : o. Vernes Tuberc. : 15. (I. P. 71.)
39. *Bra.* Actuellement en bonne santé. Soignée à 10 ans pour tuberculose pulmonaire. Vernes Tuberc. : 12, Vernes Syph. : o. (I. P. 60.)
40. *Bog.* Tuberculose pulmonaire : Vernes Tuberc. : 76, Vernes Syph. : o. (I. P. 105.)
41. *Can.* Tuberculose pulmonaire : Vernes Tuberc. : 72, Vernes Syph. : o. (I. P. 94.)
42. *Otto.* Sciatique droite. Légère déviation de la colonne vertébrale. (I. P. 79.)
43. *Cle.* Néphrite chronique. Tension artérielle 25-14,5. Urée sanguine : 1,93 gr. (I. P. >381.)

Voici trois observations cliniques que nous empruntons à l'Institut prophylactique.

1° (Fig. 1) Veuve M., 69 ans. Service du Dr Wallon à la Salpêtrière. A son entrée dans le service, le 4 novembre 32, elle se plaint d'avoir, depuis un an environ, de petites pertes rosées. Son état général est bon. Elle a été bien réglée jusqu'à l'âge de 53 ans. Elle a eu un enfant. Pas de fausses couches.

4 nov. 32. A l'examen : col très dur, bourgeonnant. Culs de sac bloqués. Biopsie : épithélioma intermédiaire. Ra sous rachis. (I. P. 388.)

13 janvier 33. Se trouve très bien. (I. P. 70.)

10 février. La cicatrisation s'accroît, quoiqu'il y ait encore un peu de sang. Envoyée aux R.X. (I. P. 125.)

28 avril. Très bien. (I. P. 110.)

21 juillet. Bonne cicatrisation au niveau du col. Le paramètre droit paraît encore manquer de souplesse. (I. P. 311.)

8 septembre. Très bien. (I. P. 360.)

24 nov. Récidive profonde dans les paramètres. Col cicatrisé. (I. P. 348.)

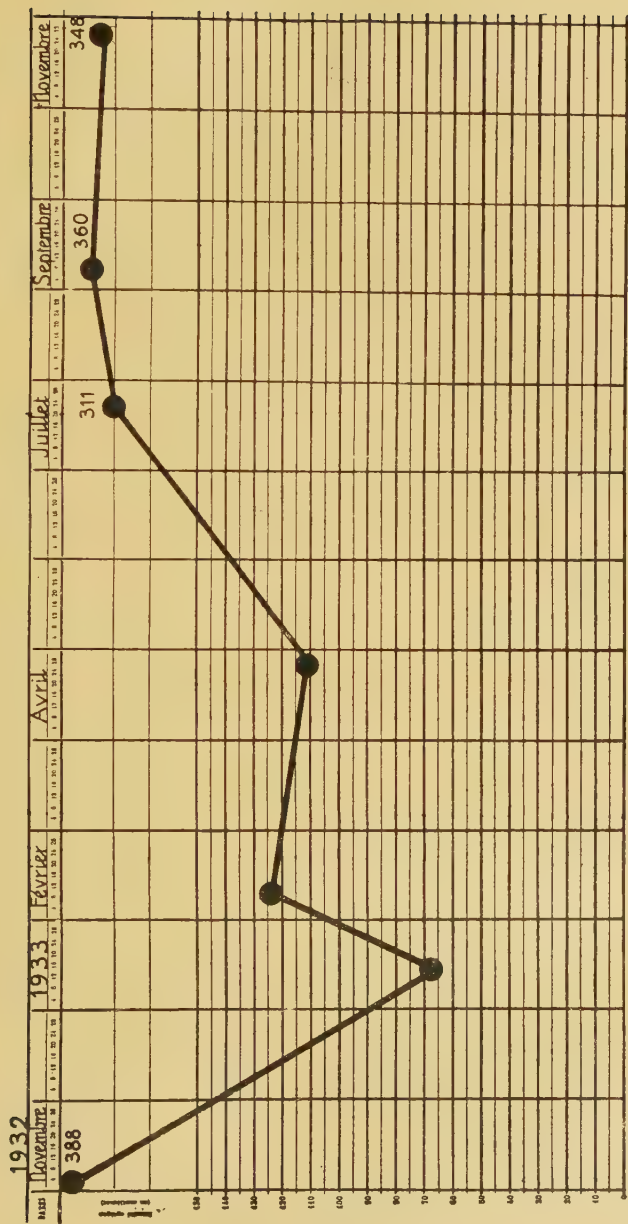


Fig. I

2° (Fig. II). Mme Mer., 36 ans. Service du D^r Gagey à Saint-Antoine. La malade entre dans le service le 11 octobre 29. Depuis le mois d'août, pertes en dehors des règles. Aucune douleur. Bon état général. Pas d'enfants, pas de fausses couches. Bien réglée jusqu'au mois d'août dernier.

11 octobre 29. Col bourgeonnant sur fond dur. Utérus peu mobile. Biopsie : épithélioma basocellulaire. Stroma fibreux. (I. P. 107.)

17 décembre. Curetage de bourgeons charnus. Ra.

20 décembre. (I. P. 112.)

7 mars 30. Se trouve bien. La cicatrisation paraît faite. Le col saigne un peu au toucher.

14 novembre. Sur fond nécrotique, bourgeons dans lesquels on fait une biopsie. Récidive probable. Biopsie : cellules épithéliales. (I. P. 235.)

26 novembre. Ra.

16 janvier 31. Se déclare très bien. Examen négatif. (I. P. 55.)

27 février. Se déclare très bien. Examen négatif. (I. P. 70.)

24 avril. Se déclare très bien. Examen négatif. (I. P. 60.)

26 juin. Se déclare très bien. Examen négatif. (I. P. 65.)

4 septembre. Depuis 6 jours, quelques petites pertes rosées qu'elle attribue à une fatigue anormale. Le toucher fait légèrement saigner. On trouve une petite collerette de bourgeons (I. P. 63.)

7 septembre. Biopsie : épithélioma basocellulaire atypique.

8 septembre. Ra.

20 novembre. Vagin très rétracté. Paraît bien. (I. P. 52.)

18 décembre. Coliques fréquentes. Examen utérus : très souple, pas de suintement.

29 février 32. Souffre beaucoup. Coliques fréquentes. Mauvais état général. A l'examen : le fond du vagin est tapissé de bourgeons. (I. P. 118.)

Malade décédée en 32.

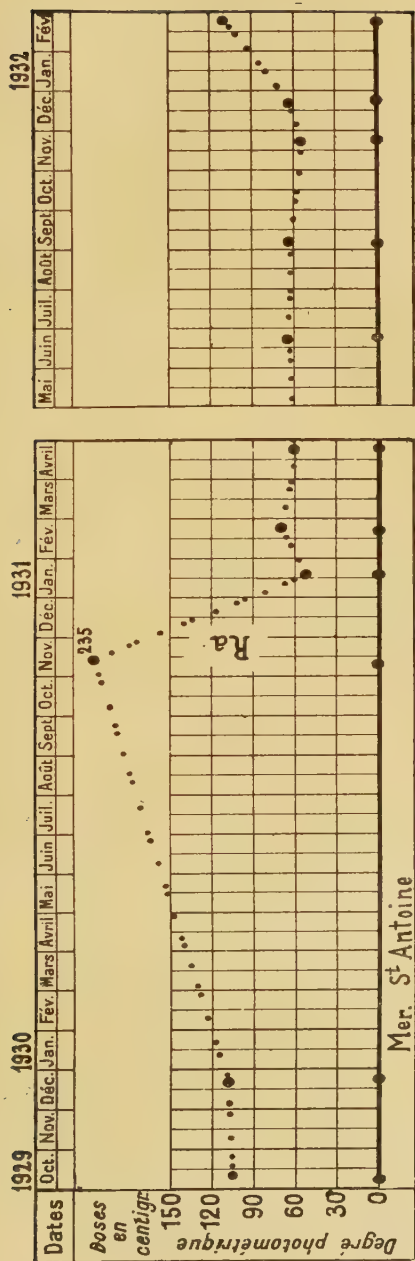


Fig. II

VI. — DISCUSSION DES RÉSULTATS

Nous étant donné pour but de vérifier la valeur de la réaction de Vernes à l'acétate de **cuivre** concentré, nous avons jugé utile de grouper les différentes observations, de telle façon qu'elles puissent mieux faire ressortir les éléments cliniques auxquels cette réaction apporte une aide efficace. Or, ce que demande le clinicien au laboratoire, c'est de confirmer un diagnostic cliniquement établi ou d'affirmer un diagnostic imprécis, ou encore de fournir des éléments de pronostic. Nous avons classé nos observations d'après ces trois objectifs. De plus, nous avons vérifié la réaction chez des sujets non néoplasiques.

Une première remarque essentielle s'impose. L'étude de l'indice photométrique, dans les différents cas, nous apprend qu'on peut considérer un indice au-dessous de 100 comme normal, au-dessus de 100 comme pathologique. La limite entre une réaction normale et pathologique n'est pas nettement établie; aussi un indice approchant de 100 ou le dépassant de peu ne nous donne aucune indication précise et seul un examen ultérieur tranchera cette difficulté.

AFFECTIONS NÉOPLASIQUES

a) *L'intérêt de la réaction de Vernes pour le diagnostic*

Dans le groupe I, les malades (depuis le n° 1 jusqu'au n° 11) étaient porteurs de tumeurs malignes évi-

dentes; la réaction de Vernes pratiquée chez eux a permis de confirmer le diagnostic clinique. L'âge de ces malades variait de 40 à 84 ans. Les localisations des tumeurs et les types histologiques étaient également des plus variables. La réaction à l'acétate n'est donc influencée ni par l'âge des malades, ni par la variété histologique des tumeurs. La réaction s'est montrée pathologique dans des cas de cancer récent et dans des cas à début éloigné.

Dans le groupe II (n^{os} 12, 13, 14), la réaction de Vernes était normale et n'a pas confirmé le diagnostic clinique de cancer. Ces trois cas comprenaient : 1° un épithélioma épidermoïde récent du col utérin, traité par le radium, pour la première fois, le 21 janvier 1936; 2° un épithélioma atypique récent du sein; 3° un kyste végétant de l'ovaire, dont le début remonte à quatre ans. Nous voyons donc que, sur le nombre total de 14 cancers, la réaction à l'acétate s'est trouvée en défaut dans trois cas, dont deux à début récent. Il s'ensuit que la réaction peut parfois être normale au début d'une affection néoplasique, mais qu'au cours du cancer elle est le plus souvent pathologique et permet ainsi de confirmer le diagnostic clinique.

Chez les malades du groupe III (n^{os} 15, 16, 17, 18), le diagnostic n'était pas certain. La réaction a permis soit de le confirmer, soit d'orienter la clinique vers la recherche d'un cancer. M^{me} Clu (n^o 15) présentait des névralgies obturatrices. Avant que la clinique ait pu expliquer les douleurs dont la malade était atteinte, l'indice montait à l'infini. Guidée par la réaction, la clinique a trouvé l'origine des douleurs. Chez M^{me} Cug (n^o 16), le diagnostic hésitait entre un néo-hépatique et un foie syphilitique. On pratique un Vernes, l'indice est à l'infini. L'évolu-

tion ultérieure de la maladie a donné raison à l'indication sérologique. La malade n° 17, atteinte de néoplasie pulmonaire, avait été examinée trois fois. La courbe sérologique a confirmé le diagnostic de néoplasie et a permis de constater que l'amélioration clinique et radiologique était suivie d'une baisse de l'indice photométrique. L'observation de M^{me} Salu (n° 18) nous montre que plusieurs diagnostics ont été posés: 1° cholécystite aiguë; 2° amibiase hépatique; 3° néo-fébrile. L'état général de la malade était relativement bon. Le Vernes et la radio ont tranché le diagnostic, confirmé ultérieurement par l'évolution et l'autopsie. Le Vernes fut pratiqué deux fois, car, au moment de la première réaction, la malade était en période fébrile.

b) La réaction de Vernes au cours du traitement

Les sujets du groupe III (n°s 19, 20, 21 et 22) présentaient des récidives. La réaction à l'acétate se montrait pathologique. Nous avons réuni à dessein ces malades dans un groupe séparé, quoique leur place fut dans le groupe I. Un seul examen sérologique, en effet, nous permet de confirmer la présence de tumeur, sans pouvoir juger de son évolution. Toutefois, ces observations nous montrent que, dans les cas de récidives, la réaction de Vernes est également pathologique. Nous voyons donc que, sur 22 cas de cancers différents, la réaction a été 18 fois pathologique et 3 fois normale, ce qui donne 86,4 % de résultats exacts.

Les malades du groupe IV (n°s 23, 24, 25 et 26), anciens porteurs de néoplasie, furent traités avec succès, de sorte que la clinique a pu affirmer une guérison apparente. Il en fut ainsi chez les trois premiers ma-

lades. Chez le quatrième, on ne pouvait encore parler de guérison clinique, mais l'amélioration clinique et radiologique était manifeste. Tous ces malades présentaient des indices au-dessous de 100 (45, 56, 82, 56).

c) *La réaction de Vernes chez des malades non néoplasiques*

On ne peut affirmer que tout indice photométrique élevé soit le signe d'une affection cancéreuse. En effet, dans certains cas pathologiques non néoplasiques, comme nous l'avons déjà vu, on observe une floculation du type cancéreux et il nous faut tenir compte de ces états pour ne pas tomber dans de graves erreurs. Ainsi nous avons pratiqué la réaction chez des éthyliques, diabétiques, hépertendus, fébriles, etc. D'autre part, nous avons procédé à un examen sérologique chez des malades qui devaient présenter une réaction normale.

La réaction était pathologique : 1° chez une diabétique; 2° chez deux éthyliques avec œdèmes; 3° chez deux sujets au cours d'affections fébriles; 4° dans un cas d'insuffisance cardiaque, avec crises d'œdème pulmonaire aigu; 5° dans un cas de néphrite chronique avec forte hypertension artérielle. Un tuberculeux pulmonaire présentait un indice à 105. Au contraire, la réaction était normale chez un tuberculeux, dans un cas de troubles digestifs à type vésiculaire, chez un rhumatisant, au cours d'un zona (sujet hypertendu), au cours d'une maladie de Basedow, et enfin au cours d'une sciatique. Elle était également normale chez deux sujets en bonne santé. Les deux fébriles et la diabétique ne doivent pas entrer en ligne de compte, car, dans ces cas, l'examen sérologique ne doit pas être pratiqué.

Quant aux sujets hypertendus, la floculation n'est forte que dans certains cas seulement : c'est ainsi que nous avons trouvé un indice de 73 dans un cas de tension artérielle à 22-12. Chez un autre sujet hypertendu (25-14,5), l'indice était de 381, mais ce malade présentait des œdèmes. Il en était de même chez les deux éthyliques. Il en résulte que, chez les hypertendus, la réaction de Vernes peut fournir des indications, si on répète les examens; par contre, chez les hydrémiques, la réaction est faussée. Nous avons essayé de trouver si, dans les cas de floculation forte, au cours des affections non néoplasiques, l'indice réfractométrique du sérum pouvait fournir des indications. Le taux de l'albumine dans ces cas était le suivant : 78,5 pour 1.000, 71,5 pour 1.000, 72,5 pour 1.000, 62 pour 1.000. L'albumine était donc normale chez deux malades et abaissée chez les deux autres. Dans les sérums cancéreux à indice élevé, l'albumine présentait de telles variations qu'il était impossible de tirer une conclusion quelconque. C'est également le cas des cancers à indices faibles (83,5 pour 1.000, 96,5 pour 1.000, 76,5 pour 1.000).

Notre statistique, en ce qui concerne les affections non néoplasiques, est évidemment incomplète. Nous n'avons pas, dans nos observations, de tumeurs bénignes, ce qui serait intéressant à examiner.

Nous voudrions comparer nos résultats à ceux de Jacq, qui a pratiqué la réaction à l'acétate de cuivre sur 105 cas de cancers. L'auteur obtient 97 réactions pathologiques et 8 réactions normales, ce qui donne un pourcentage de 8 % d'erreurs. Les résultats normaux concernaient 4 cancers à leur début et quelques cas dont le début remontait à plusieurs années. Chez les sujets non cancéreux, sur 45 sujets : 26 réactions pathologiques,

19 normales, soit 58 % d'erreurs. Les causes d'erreurs comprenaient tout d'abord : les syphilitiques, à la période secondaire ou tertiaire. D'après l'étude des dossiers des malades régulièrement suivis à l'Institut prophylactique, il ressort : 1° que, dans la période d'invasion syphilitique (chancre et roséole), la réaction à l'acétate de cuivre concentré peut être momentanément pathologique de même que la réaction à la résorcine à la période du chancre. Le retour de la réaction à la normale se vérifie par la série des examens successifs. 2° Dans les autres périodes de la syphilis, la réaction n'est nullement influencée. En deuxième lieu, dans les recherches de Jacq, la réaction s'est montrée également pathologique chez des sujets à insuffisance rénale, des sujets atteints de lymphogranulomatose, métrites, etc. Elle l'était aussi dans deux cas de tumeurs bénignes.

La statistique de Jacq, étant plus complète, est plus favorable que la nôtre en ce qui concerne les sujets néoplasiques. Elle l'est moins dans les cas d'affection non néoplasiques. Mais il faut remarquer que l'auteur fait entrer dans sa statistique la lymphogranulomatose, dont la pathogénie n'est pas élucidée actuellement.

Il ne faut donc pas donner à la réaction de Vernes une valeur absolue, mais elle peut être un guide important pour la clinique et ajouter un élément de plus pour conduire au diagnostic. C'est par l'étude des résultats, associée à la clinique, que l'on pourra éliminer de plus en plus les causes d'erreurs. Nous pouvons dire actuellement qu'un indice photométrique faible, au cours d'un examen isolé, n'a pas de valeur absolue, car, au début du cancer, la réaction peut faire défaut. Toutefois, si on le retrouve au cours des examens ultérieurs, il acquiert une valeur et permet d'éliminer le diagnostic de cancer.

Un indice élevé, par contre, a plus de valeur, toutes les causes d'erreurs connues étant éliminées. Nous rappellerons que la réaction ne doit pas être pratiquée en période fébrile et chez les gros hypertendus; elle ne doit pas l'être, non plus, chez les diabétiques. Pour augmenter la valeur de la réaction, il ne faut pas se borner à un seul examen sérologique, mais faire une courbe pour chaque malade.

Les trois figures que nous avons reproduites représentent l'évolution de trois affections néoplasiques. La courbe de la *fig. 1* nous montre un cas d'épithélioma utérin, l'indice photométrique, lors de l'entrée de la malade à l'hôpital, était de 388. Après un traitement par le radium, la courbe descend, ce qui est en conformité avec l'état général de la malade. Puis, à un moment où il était impossible de prévoir une récurrence, la courbe monte. Plus tard, la malade refait une récurrence dans les paramètres.

La *fig. 2* traduit l'évolution d'un épithélioma du col utérin. Avant le traitement, l'indice était de 107. Le traitement par le radium est appliqué et la malade quitte l'hôpital en bon état général et local. Elle y revient neuf mois plus tard, présentant une récurrence. Son indice photométrique est de 235. Un nouveau traitement par le radium est appliqué et sa courbe sérologique redescend et se maintient depuis le mois de janvier jusqu'au mois de décembre 1931. En février 1932, nouvelle récurrence; l'indice est à ce moment à 118. Quelques mois plus tard, la malade meurt. Ces deux observations nous montrent que la courbe sérologique est l'image de l'évolution clinique. A une aggravation clinique correspond une montée du tracé sérologique; à une amélioration, une descente. L'examen attentif de l'ensemble des courbes

montre que celles-ci s'élèvent avant l'apparition des récidives.

Fig. 3. Malade atteint de mélanosarcome et soumis au traitement par deux médicaments différents. Le sélénium a une action favorable, et fait baisser l'indice photométrique. On change de médicament : une injection de plomb provoque une ascension de la courbe. Après la reprise du sélénium, le tracé redevient normal. L'amélioration sérologique était parallèle à l'amélioration clinique. Cette observation montre que la courbe sérologique, en plus de sa valeur de diagnostic et de pronostic, permet de contrôler l'action des médicaments employés et facilite ainsi la tâche du médecin traitant.

Il résulte de toutes nos observations qu'on ne doit tenir compte que des renseignements fournis par des examens répétés, reconnaissant toutefois une valeur indicative à un examen isolé. Il semble que l'indice photométrique soit la représentation des modifications sanguines, apportées par la néoplasie. L'ensemble de la courbe traduit ainsi la marche générale du désordre sanguin, sans que nous puissions, à l'heure actuelle, tirer parti des chiffres précis que représente chaque point de la courbe.

CONCLUSIONS

1° Nos recherches personnelles confirment les statistiques globales publiées antérieurement, suivant lesquelles la réaction de Vernes à l'acétate de cuivre concentré est positive dans plus de 80 % des cas reconnus cliniquement et anatomiquement comme étant des néoplasmes.

2° Sur trois cas qui se sont montrés négatifs, deux fois il s'agissait de cancers d'apparition récente, dans le troisième d'un cancer ancien opéré et traité par le radium.

3° Un indice photométrique isolé, élevé, toute cause d'erreur connue éliminée, a une grosse valeur diagnostique en faveur du cancer.

4° La réaction de Vernes à l'acétate de cuivre concentré peut toutefois donner un chiffre élevé dans un certain nombre de cas où il ne s'agit pas de néoplasme; elle est notamment positive chez les diabétiques, chez les hydrémiques, chez certains hypertendus, chez les sujets fébriles. Ces exceptions posées, un indice photométrique faible, observé à plusieurs reprises, a une grosse valeur contre le diagnostic de cancer.

Chez un néoplasique traité, cet indice faible est un argument important en faveur de la guérison clinique.

5° La courbe sérologique étant l'image exacte de

l'évolution clinique, il est de toute nécessité de répéter les examens.

On peut ainsi :

- a) suivre l'évolution de la maladie;
- b) contrôler l'action de la thérapeutique;
- c) prévoir une récurrence.

6° Dans l'état actuel de recherches, il est impossible de savoir pourquoi certains états pathologiques non néoplasiques donnent des chiffres élevés au photomètre.

Vu : *Le Doyen*,
M. ROUSSY.

Vu : *Le Président de la Thèse*,
M. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
S. CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- ASCOLI et IZAR. — La reazione meiotagmino tumori maligni. (Bul. Méd. di Pavia, 1910.)
- BIERRY, RATHÉRY et LEVINA. — Le sucre protéidique chez les cancéreux. (Acad. des Sc. 4 juillet 1921.)
- M.-L. CHEVREL-BODIN, F. CHEVREL et M. CORMIER. — Etude sur le pouvoir flocculant du sérum des cancéreux. (Annales de l'Inst. Pasteur, T. 55, 1935, p. 108.)
- H. CHAUCHARD. — Ce que l'on peut attendre de la réaction de flocculation à l'acétate de cuivre concentré dans les cancers et leurs thérapeutiques. (Archives hospitalières, septembre 1934.)
- G. FISCHER. — La réaction de Botelho, sa signification biologique et clinique. (C. R. Soc. Biol. T. XCIII, 1925, p. 1116.)
- Equilibre colloïdal, sérums normaux et pathologiques. (C. R. Soc. Biol. 1922, T. 86, p. 124.)
- E. GINFRIDA. — Nouvelle contribution à l'étude de la réaction de Cittelli-Piazza pour le diagnostic des tumeurs malignes. (Minerva Médica, T. I, n° 15, 14 avril 1932.)
- F. JACQ. — Contribution à l'étude de la réaction de l'acétate de cuivre chez les cancéreux. (Thèse de Paris, 1934.)

- W. KOPACZEWSKI. — Lacto-gélification sérique considérée comme indice de néoformation. (Presse Médicale, n° 74, 15 septembre 1934.)
- Académie des Sciences, séances du 23 juillet 1934, T. 199, n° 4.
- KOTZAREFF et WEY. — Les tumeurs dans le cancer. (Paris Médical, 1923, T. 13, p. 524.)
- M. LÉGER et H. CHAUCHARD. — L'enregistrement de l'activité cancéreuse par la séroflocculation à l'acétate de cuivre. (Archives de l'Institut. Prophyl. T. V, n° 4.)
- A. LUMIÈRE. — La renaissance de la médecine humorale. (Archives de l'Inst. Prophyl., T. VII, n° 2.)
- M. LAFFERRE. — Etude de la flocculation du sérum des cancéreux par les méthodes de Vernes. (Travail du Centre anticancéreux de Bordeaux et du Sud-Ouest, 1929.)
- S. DE NABIAS. — Contribution à l'étude du terrain cancéreux avant l'apparition de la tumeur, pendant son évolution et après sa guérison apparente. (Arch. de l'Inst. Prophyl. T. VII, n° 4.)
- A.-H. ROFFO et L.-M. CORREA. — La réaction de Bothelo suivant la nouvelle formule. (Del Buletin de Medicina Experimental, Buenos-Ayres, n° 18, avril 1928.)
- A.-H. ROFFO et R. RIVAROLA. — La réaction du rouge neutre dans les cancers. Sa valeur diagnostic. (Bol. Inst. Med. Exp., T. 1, Buenos-Ayres, 1929, p. 709 ; présenté par Lavedan, Bul. de l'Inst. Pasteur, 1929, p. 935.)
- RÉMOUD, SENDRAIL et LASSALE. — Les modifications de l'équilibre ionique du plasma au cours du cancer expérimental. (C. R. Soc. Biol., 1935, p. 1065.)

Comptes rendus de la Société de Biologie. — Value of cytolytic reaction of Freund and Kaminer, 18 septembre 1929, p. 898.

Réaction de Thomas Binetti. — (Annales Inst. Pasteur, Mai 1926, p. 431.)

SAMSONOW. — Sur le sérodiagnostic du cancer, vérification de la méthode de Wigand en particulier. (Bul. de l'Inst. Pasteur, 1926, p. 936.)

A. VERNES, R. BRICQ, A. GAGER. — Conditions expérimentales du diagnostic sérologique des cancers. (Arch. de l'Inst. Prophyl., T. I, n° 1, T. 2, n° 2, T. IV, n° 4.)

A. VERNES. — Mesure pondérale de la floculation par le photomètre. (Presse Médicale, n° 97, 3 déc. 1934.)

G. VERASI et V. GUERINO. — Premières observations cliniques sur les nouvelles réactions de Maurizio Ascoli, pour les tumeurs. (Presse Médicale, n° 11, 6 février 1935.)

IMP. CENTRALE, 5, RUE ERARD, PARIS. TÉL. DID. 49-82.
